

## Antifosfolipiidsündroomi uuringud

Immuunanalüüsi osakond  
Kliinilise keemia ja laboratoorse hematoloogia osakond

Analüüsid:

ACLA IgG QN, ACLA IgM QN	Kardioliiniivastase IgG ja IgM hulk seerumis
Beeta-2-GP1 IgG QN, beeta-2-GP1 IgM QN	Beeta-2-glükoproteiin 1 vastase IgG ja IgM hulk seerumis
Luupusantikoagulantide paneel	
Luupustundlik APTT	
Luupustundlik APTT (Rosneri indeks)	
Luupusantikoagulandid (dRVV sõeluuring)	
Luupusantikoagulandid (normitud suhe)	

Antifosfolipiidsündroom (*antiphospholipid syndrome, APS*) on autoimmuunhaigus, mille põhjuseks on fosfolipiidide vastased autoantikehad, mis viivad vere hüperkoagulatsioonile. Haigus väljendub korduvates arteriaalsetes või venoossetes tromboosides ja/või raseduse enneaegses katkemises. APS võib olla seotud erinevate kliiniliste seisunditega, nagu tsirkulatsiooni häired nahas (*livido reticularis* või *pyoderma gangrenosum*), trombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia, mittebakteriaalne trombootiline endokardiit.

APS võib esineda primaarsena või sekundaarsena, kaasudes mõnele autoimmuunhaigusele, enamasti esineb koos süsteemse erütematoosse luupusega.

Kardioliin on üks anioonsetest fosfolipiididest, mis organismis esineb mitokondrite sisemembraanil. Kardioliiniivastased antikehad (ACLA) reageerivad nii kardioliini kui ka selle kofaktori beeta-2-glükoproteiin 1-ga. ACLA on ristreaktiivne teiste anioonsete fosfolipiididega (nt fosfatidüülseriiniga)

Beeta-2-glükoproteiin 1 (b2-GP1) on veres esinev valk, mille funktsioon ei ole lõplikult selge. See on tuntud ka nimetusega apolipoproteiin H ning sünteesitakse maksarakkude, endoteeli ja trofoblastide poolt. Võrreldes kardioliiniivastaste antikehadega on b2-GP1 IgG ja IgM antikehade tundlikkus APS-ile madalam, aga spetsiifilisus suurem.

Luupusantikoagulandid (LA) on fosfolipiididevastased antikehad, mis segavad *in vitro* fosfolipiidsõltuvaid koagulatsiooniteste, eriti aktiveeritud partsiaalse tromboplastiini aja (APTT) määramist, põhjustades selle pikenemise. Toimemehhanism pole lõplikult selge, otsest toimet vastavatele koagulatsioonifaktoritele ei ole leitud. Üheks võimaluseks peetakse LA osalust proteiin C aktivatsioonis ja V faktori lagundamises.

Valepositiivsete ja valenegatiivsete tulemuste vähendamiseks tuleb LA määrata paralleelselt kahe erineva meetodiga (APPT ja dRVV meetodid). Mõlema meetodiga teostatakse esmalt sõeluuring ning sõeluuringu positiivse tulemuse korral ka vastav kinnitav uuring (vt. Luupusantikoagulantide algoritm).

### Uuritav materjal, selle võtmine, saatmine ja säilitamine

ACLA IgG, ACLA IgM, b2-GP1 IgG, b2-GP1 IgM:

Katsuti	Geeli ja hüübimisaktivaatoriga katsuti (punane kollase
---------	--

	rõngaga või kollane kork)
Säilivus	Seerum +4 °C 14 päeva

#### Luupusantikoagulandid:

Katsuti	9NC-katsuti (helesinine kork)
Kogus	Vähemalt 1 mL plasmal
Säilivus	Plasma toatemperatuuril neli tundi, -20 °C üks kuu. Plasma tuleb eraldada nelja tunni jooksul peale proovi võtmist (tsentrifuugida 2000–2500 x g juures 15 min).

Proovimaterjal hemostaasi uuringuteks võetakse esimese katsutina (v.a juhul, kui võetakse ka verekülv).

NB! Proovinõu peab olema täitunud katsutil oleva märgini!

Mistahes kliiniliste erijuhtude (nt hematokrit > 0,55) puhul ja säilitamise/saatmisega seotud küsimuste korral tuleb nõu pidada laboriga.

#### **Analüüsi tegemise aeg**

ACLA IgG, ACLA IgM, b2-GP1 IgG, b2-GP1 IgM: kaks korda nädalas

Luupusantikoagulantide paneel: tööpäeviti (tulemuse saamise aeg kahe nädala jooksul)

#### **Analüüsi meetod:**

ACLA IgG, ACLA IgM, b2-GP1 IgG, b2-GP1 IgM: fluorestsentsensüümimmuunmeetod (FEIA)

Luupusantikoagulantide paneel: koagulomeetriline meetod

#### **Referentsväärtused**

ACLA IgG QN, ACLA IgM QN:

< 10 kU/L	negatiivne
10–40 kU/L	piiripealne
> 40 kU/L	positiivne

b2-GP1 IgG QN, b2-GP1 IgM QN:

< 7 kU/L	negatiivne
7–10 kU/L	piiripealne
> 10 kU/L	positiivne

Luupusantikoagulandid: normaalleid on negatiivne

Luupusantikoagulandid (dRVV sõeluuring, suhe)	< 1,2
Luupusantikoagulandid (normitud suhe)	< 1,2
Luupustundlik APTT	35–48 sek
Luupustundlik APTT (Rosneri indeks)	< 12%

#### **Näidustus ja kliiniline tähendus**

Kliinilise pildi alusel APS kahtlus. Hübimise sõeluuringutes seletamatu APTT pikenemine.

APS sündroomi tõenäosus:

- 1) Madal – venoosne või arteriaalne trombemboolia vanemaealisel patsiendil
- 2) Keskmine – pikenenud APTT juhuleiuna asümptomaatilisel patsiendil, korduvad abordid raseduse algusjärgus, provotseeritud venoosne trombemboolia noorel patsiendil
- 3) Kõrge – provotseerimata venoosne trombemboolia või arteriaalne tromboos < 50-aastaselt patsiendil, tromboos ebatavalistes lokaliseerimistes, abort raseduse hilisjärgus, tromboos või raseduskomplikatsioon autoimmuunhaigusega patsiendil (SLE, reumatoidartriit, autoimmuunne trombotsütopeenia, autoimmuunne hemolüütiline aneemia)

Esmasel diagnoosimisel on soovitatav määrata nii ACLA ja b2-GP1 antikehad kui ka luupusantikoagulandid

#### APS diagnoosimise kriteeriumid

- 1) Kliinilised – tromboos ja/või raseduskomplikatsioonid
- 2) Laboratoorsed – luupusantikoagulantide ja/või kardiolipiinivastaste antikehade ja/või beeta-2-glükoproteiin 1 vastaste antikehade esinemine vähemalt kahes proovimaterjalis, mis on võetud 12 nädalase vahega.

APS saab diagnoosida, kui patsiendil esineb 1 kliiniline ja 1 laboratoorne kriteerium.

Tromboosi risk on kõrgem, kui rohkem kui üks antikehadest on positiivne, kui antikehad on kõrges tiitris või IgG tüüpi või kui esinevad luupusantikoagulandid.

ACLA IgG esineb kuni kolmandikul süsteemse erütematoosse luupusega haigetel ja seostub (luupus)glomerulonefriidi esinemisega, nende olemasolu seostatakse halvema prognoosiga. Kõrges tiitris ACLA IgG viitab süsteemse erütematoosse luupusega haigetel kesknärvisüsteemi haaratuse kujunemise/esinemise riskile. ACLA-sid on leitud epilepsia korral ning kõrges tiitris ACLA IgG esinemist ajuinfarkti järgselt seostatakse suurema riskiga tüsistuste tekkeks. ACLA IgG esinemist on kirjeldatud ka kuni 44%-l C-hepatiidi haigetel.

b2-GP1 IgG leiu interpreteerimisel tromboosiga haigetel tuleb arvestada, et antikehade tase fluktureerub: tase on tõusnud enne tromboosi kliinilist väljendumist, langeb selle ajal (kuni normväärtusteni) ning tõuseb hiljem taas. Neid antikehi on leitud ka ägedate infektsioonide, HIV-i/AIDS-i ja mõnede kasvajat korral ning ravimite (fenütoiin, penitsilliin, prokaiinamiid) kasutamisel. Väikesel hulgal on b2-GP1 antikehi leitud ka tervetel inimestel.

Enne luupusantikoagulantide määramist peab tegema PT-INR, APTT ja TT uuringu, et välistada antikoagulantide toime, hübimistfaktorite defitsiit, maksapuudulikkus, DIK.

Antikoagulandid (hepariin, varfariin, dabigatran, rivaroksabaan, apiksabaan) võivad anda luupusantikoagulantide määramisel valepositiivse tulemuse. Uuringutulemuste korrektne interpreteerimine ei ole antikoagulantravi foonil võimalik. Varfariin-ravi peab olema katkestatud 1–2 nädalat enne analüüsi

tegemist (INR peab olema  $< 1,5$ ), ravi uute suukaudsete antikoagulantidega tuleb katkestada vähemalt 2 päeva enne luupusantikoagulantide määramist. Kui antikoagulantravi katkestamine ei ole võimalik, siis on soovitatud üle minna madalmolekulaarsele hepariinile, kuid silmas peab pidama, et proovivõtu ja madalmolekulaarse hepariini manustamise vahe peab olema vähemalt 12 tundi.

Luupusantikoagulantide määramine ei ole näidustatud vahetult peale ägedat trombemboolia episoodi, kuna siis on patsient tõenäoliselt ravitud antikoagulantidega ning samuti on suurenenud ägeda faasi valkude, s.h VIII faktori tase.

Ägeda põletikulise reaktsiooni foonil võivad esineda nii valenegatiivsed (FVIII ja fibrinogeeni taseme tõusu tõttu) kui valepositiivsed tulemused (C-reaktiivse valguga taseme tõusu tõttu).

Kaja Vaagen/Kaja Metsküla

Muudetud 26.03.2020